

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-226649

(43)公開日 平成10年(1998)8月25日

(51)Int.Cl.<sup>a</sup>  
A 61 K 31/505

識別記号  
ABU  
ABL  
ABN  
ABS  
ABX

F I  
A 61 K 31/505  
ABU  
ABL  
ABN  
ABS  
ABX

審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 18 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-339235

(22)出願日

平成9年(1997)12月10日

(31)優先権主張番号 特願平8-331701

(32)優先日 平8(1996)12月12日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72)発明者 山田 幸一郎

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地

7

(72)発明者 安田 公助

埼玉県北足立郡吹上町富士見4丁目14番24

号

(72)発明者 吉川 公平

埼玉県川口市北原台2丁目22番4

(74)代理人 弁理士 篠浦 繁夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

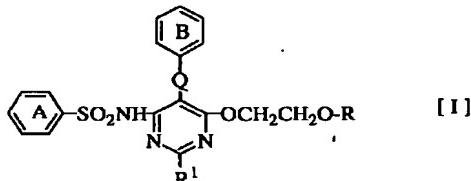
(57)【要約】

【課題】 本発明は、優れたエンドセリン拮抗作用を示し、高血圧等の予防・治療として有用である新規なベンゼンスルホンアミド誘導体及びその塩を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】

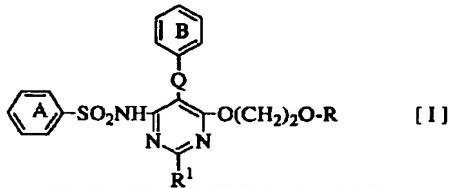


(但し、環A及び環Bは置換もしくは非置換フェニル基、Qは単結合又は式-O-で示される基、Rは置換もしくは非置換芳香族複素環式基、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基又は置換もしくは非置換複素環式基を表す。)で示されるベンゼンスルホンアミド誘導

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式〔I〕

〔化1〕



(但し、環A及び環Bは置換もしくは非置換フェニル基、Qは単結合手又は式-O-で示される基、R<sub>1</sub>は置換もしくは非置換芳香族複素環式基、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基又は置換もしくは非置換複素環式基を表す。)で示されるベンゼンスルホンアミド誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 環A及び環Bが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、R<sub>1</sub>がハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フリル基、チエニル基及びピリジル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環式基であって、当該複素環式基が窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含有する5～10員單環式もしくは二環式芳香族複素環式基であり、R<sup>1</sup>がモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシル基又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環式基が单環、二環もしくは三環式脂肪族又は一部が飽和していてもよい芳香族複素環式基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 環Aが1～3個の低級アルキル基で置換されているフェニル基、環Bが1～3個の低級アルキル基又は1～3個の低級アルコキシ基で置換されているフ

ェニル基、R<sub>1</sub>がハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フリル基、チエニル基及びピリジル基から選ばれる1～3個の基で置換されているビリミジニル基、R<sup>1</sup>がモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシル基又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環式基が单環、二環もしくは三環式脂肪族又は一部が飽和していてもよい芳香族複素環式基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 R<sub>1</sub>が1～3個のハロゲン原子又は1～3個の低級アルコキシ基で置換されているビリミジニル基、R<sup>1</sup>が非置換アミノ基或いはモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されているアミノ基である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 エンドセリン拮抗薬である請求項1、2、3又は4記載の医薬組成物。

【請求項6】 高血压症、肺性高血压症、肾性高血压症、レイノー病、気管支喘息、胃潰瘍、炎症性腸疾患（クローグン病）、ショック、発癌、血管形成術後の再狭窄、臓器移植後の臓器機能不全、糖尿病、血栓症、動脈硬化症、心不全、急性腎不全、糸球体腎炎、サイクロスボリン誘発腎毒性、心筋梗塞、狭心症、不整脈、緑内症、片頭痛、脳血管攣縮又は脳梗塞の予防及び／又は治療剤である請求項1、2、3、4又は5記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】エンドセリンは21個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、ヒト、ブタ等の内皮細胞より产生され、強力な血管収縮作用、気管支収縮作用及び細胞増殖作用を有することが知られている。またエンドセリンは、臨床上本態性高血圧患者、急性心筋梗塞患者、肺

性高血圧患者、レイノ一病患者、糖尿病患者、アテローム性動脈硬化症患者の血中及び喘息患者の血中或いは気道洗浄液中において正常人に比べ明らかに増加していることが報告されている。このように、エンドセリンは直接的又は間接的に血管性及び非血管性の平滑筋を持続的に収縮させる内在性の生理活性物質であり、その過剰生産や過剰分泌は高血圧症、肺性高血圧症、腎性高血圧症、レイノ一病、気管支喘息、胃潰瘍、炎症性腸疾患（クローン病）、ショック、発癌、血管形成術後の再狭窄、臓器移植後の臓器機能不全、糖尿病、血栓症、動脈硬化症、心不全、急性腎不全、糸球体腎炎、サイクロスボリン誘発腎毒性、心筋梗塞、狭心症、不整脈、縁内症、片頭痛、脳血管攣縮、脳梗塞等の病因のひとつであると考えられている。よってエンドセリンに強く拮抗する物質は上記種々の病態の治療に有用であると考えられている。

【0003】一方、特開平5-155864号、特開平5-222003号、特開平6-211810号及び特開平7-17972号には、エンドセリン拮抗作用を有するベンゼンスルホンアミド誘導体として、N-{[5-置換フェニル（もしくは置換フェノキシ）]-6-ヒドロキシアルコキシピリミジン-4-イル}-置換ベンゼンスルホンアミド等が記載されている。

#### 【0004】

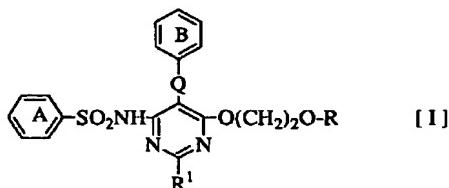
【発明が解決しようとする課題】本発明は水溶性が高く、かつ優れたエンドセリン拮抗作用を有する新規ベンゼンスルホンアミド誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式〔I〕

#### 【0006】

#### 【化2】



【0007】（但し、環A及び環Bは置換もしくは非置換フェニル基、Qは単結合手又は式-O-で示される基、Rは置換もしくは非置換芳香族複素環式基、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基又は置換もしくは非置換複素環式基を表す。）で示されるベンゼンスルホンアミド誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕において、R<sup>1</sup>における複

素環式基としては、例えば、単環、二環もしくは三環式の脂肪族又は一部が飽和していてもよい芳香族複素環式基が挙げられる。

【0009】芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含有する5～10員單環もしくは二環式芳香族複素環式基であるものが好ましく、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、ピラゾリル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はベンゾイミダゾリル基及びこれら的一部が飽和している環等が挙げられる。

【0010】脂肪族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む單環もしくは二環式脂肪族複素環式基であるものが好ましく、例えばピペラジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ホモピペリジル基、チオモルホリノ基又はモルホリノ基等が挙げられる。

【0011】Rにおける芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含有する5～10員單環もしくは二環式芳香族複素環式基であるものが好ましく、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、ピラゾリル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はベンゾイミダゾリル基等が挙げられる。

【0012】環A及び/又は環B上の置換基としては、例えば低級アルキル基又は低級アルコキシ基等が挙げられる。

【0013】環A及び/又は環Bは、同一又は異なって上記の置換基を1～3個有していてもよい。

【0014】またRにおける芳香族複素環式基上の置換基としては、例えばハログン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基等が挙げられる。

【0015】Rにおける芳香族複素環式基は同一又は異なる、上記の置換基を1～4個有していてもよい。

【0016】さらにR<sup>1</sup>におけるアミノ基上の置換基としては、モノーもしくはジーヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低

級アルキル基、低級アルコキシ基はカルボキシ基等が挙げられ、低級アルキル基上の置換基としては、カルボキシル基又はヒドロキシル基等が挙げられ、低級アルコキシ基上の置換基としては、ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基又はモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基等が挙げられ、低級アルキルチオ基上の置換基としては、ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基又はモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基等が挙げられ、複素環式基上の置換基としては、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基又はモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基等が挙げられる。

【0017】R'におけるアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基及び／又は複素環式基は同一又は異なって、上記の置換基を1～4個有していてもよい。

【0018】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕のうち薬効上好ましい化合物は、一般式〔I〕において、環A及び環Bが低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、Rがハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フリル基、チエニル基及びビリジル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環式基であって、当該複素環式基が窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含有する5～10員單環式もしくは二環式芳香族複素環式基であり、R<sup>1</sup>がモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルキル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシル基又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環式基が単環、二環もしくは三環式脂肪族又は一部が飽和していてもよい芳香族複素環式基である化合物である。

【0019】本発明の有効成分であるベンゼンスルホン

アミド誘導体〔I〕のうち薬効上より好ましい化合物は、一般式〔I〕において、環Aが1～3個の低級アルキル基で置換されているフェニル基、環Bが1～3個の低級アルキル基又は1～3個の低級アルコキシ基で置換されているフェニル基、Rがハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、フリル基、チエニル基及びピリジル基から選ばれる1～3個の基で置換されているピリミジニル基、R<sup>1</sup>がモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー-低級アルキルアミノー低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルキル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシル基又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基及びモノーもしくはジー-低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及びモノーもしくはジー-低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基及びモノーもしくはジー-低級アルキルアミノ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジル基；或いはテトラゾリル基である化合物である。

【0020】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕のうち、薬効上更に好ましい化合物は、一般式〔I〕において、環Aが1～3個の低級アルキル基で置換されているフェニル基、環Bが1～3個の低級アルキル基又は1～3個の低級アルコキシ基で置換されてるフェニル基、Rが1～3個のハロゲン原子又は1～3個の低級アルコキシ基で置換されているビリミジニル基、R<sup>1</sup>が非置換アミノ基或いはモノーもしくはジ-ヒドロキシ低級アルキル基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノー低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されてるアミノ基である化合物である。

【0021】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕のうち、薬効上更により好ましい化合物は、一般式〔I〕において、環Aが低級アルキル基で置換されているフェニル基、環Bが低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されてるフェニル基、Rがハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換されているピリミジニル基、R<sup>1</sup>がヒドロキシ低級アルキル基で置換されたアミノ基である化合物である。

【0022】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕のうち、薬効上更にとりわけ好ましい化合物として、N-(6-[2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロ

キシエチルアミノ) -5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(3-ヒドロキシビペリジノ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-メチルチオ-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-メトキシエチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-メトキシエチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド及びN-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(4-メチルフェニル) ピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミドが挙げられる。

【0023】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕のうち、他の好ましい化合物は、一般式〔I〕において、環Aが低級アルキル基で置換されているフェニル基、環Bが低級アルキル基又は低級アルコキシ基で置換されているフェニル基、Rがハロゲン原子又は低級アルコキシ基で置換されているピリミジニル基、R<sup>1</sup>がモノーもしくはジー-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルキル基及びカルボキシ低級アルキル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシル基又はヒドロキシル基で置換されている低級アルキル基；ヒドロキシル基、カルボキシル基及びモノーもしくはジー低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基で置換されているピペリジル基；或いはテトラゾリル基である化合物である。

【0024】このうちより好ましい化合物は、一般式〔I〕において、R<sup>1</sup>がヒドロキシ低級アルキル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノー低級アルキル基及び低級アルコキシ-低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルキル基で置換されたアミノ基；ヒドロキシル基で置換されている低級アルキル基；ヒドロキシル基又はカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ヒドロキシル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基；或いはテトラゾリル基である化合物である。

【0025】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

【0026】また、本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕は、遊離の形でも、また薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。かかる薬理的に許容し得る塩としては、無機酸もしくは有機酸との酸付加塩、無機塩基、有機塩基又はアミノ酸との塩があげられ、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、アルカリ金属（ナトリウム、カリウム等）塩、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）塩、トリエチルアミン塩、リジンとの塩などがあげられる。

【0027】また、本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩、付加物、錯体、水和物あるいは溶媒和物をも含むものである。

【0028】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕もしくはその薬理的に許容しうる塩は、経口的に非経口的にも投与することができ、また常法により例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤のような適宜の医薬製剤として用いることができる。

【0029】経口投与する場合の剤形は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固体剤であってもよく、溶液、懸濁剤の如き液剤であってもよく、経口投与に適した医薬担体と共に医薬製剤として使用することができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤（シリップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、

コーンスター、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(パレイショデンプン等)又は湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等慣用のものをいずれも使用できる。

【0030】一方、非経口投与する場合の剤形は、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴注射剤とするのが好ましい。

【0031】本発明の有効成分であるスルホンアミド誘導体〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.001~100mg/kg程度とするのが好ましい。

【0032】本発明の医薬組成物は、とりわけエンドセリン拮抗薬として好適に用いることができる。

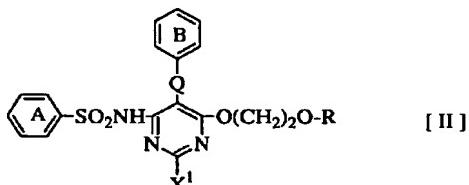
【0033】このため、本発明の医薬組成物は、エンドセリン活性に関連する疾患、例えば、高血圧症、肺性高血圧症、腎性高血圧症、レイノー病、気管支喘息、胃潰瘍、炎症性腸疾患(クローン病)、ショック、発癌、血管形成術後の再狭窄、臓器移植後の臓器機能不全、糖尿病、血栓症、動脈硬化症、心不全、急性腎不全、糸球体腎炎、サイクロスボリン誘発腎毒性、心筋梗塞、狭心症、不整脈、線内症、片頭痛、脳血管挙縦及び脳梗塞等の予防又は治療薬として有用である。

【0034】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕は、下記〔A法〕、〔B法〕、〔C法〕又は〔D法〕によって製造することができる。

【0035】〔A法〕本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕は、一般式〔II〕

【0036】

【化3】



【0037】(但し、X<sup>1</sup>は低級アルキルスルホニル基又はフェニルスルホニル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩と一般式〔III〕

【0038】

【化4】

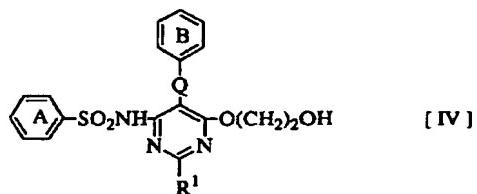


【0039】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩とを反応させて製造することができる。

【0040】〔B法〕また化合物〔I〕は、一般式〔IV〕

【0041】

【化5】



【0042】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩と一般式〔V〕

【0043】

【化6】



[V]

【0044】(但し、X<sup>2</sup>はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とを反応させて製造することができる。

【0045】〔C法〕またR<sup>1</sup>がアミノ基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>がアジド基である化合物又はその塩を還元して製造することができる。

【0046】〔D法〕更にR<sup>1</sup>がテトラゾリル基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>がシアノ基である化合物又はその塩とアジ化トリプチルスズとを反応させて製造することができる。

【0047】上記〔A法〕、〔B法〕、〔C法〕及び〔D法〕に記載の化合物の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸との塩及びアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩との塩が使用できる。

【0048】〔A法〕：化合物〔I〕又はその塩と化合物〔III〕又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。脱酸剤としては、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、アルキルアルカリ金属、アルカリ金属、アルカリ土類金属、水酸化アルカリ金属、水酸化アルカリ土類金属、有機塩基(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカーフエン等)等を好適に用いることができる。また溶媒としては、トルエン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を適宜用いることができる。本反応は、0~150°C、とりわけ室温~120°Cで好適に進行する。

【0049】〔B法〕：化合物〔IV〕又はその塩と化合物〔V〕との反応は、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。脱酸剤としては、上記〔A法〕記載のものを好適に用いることができる。また溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン等又はそれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0~100°C、とりわけ室温~50°Cで好適に進行する。

【0050】〔C法〕：R<sup>1</sup>がアジド基である化合物又はその塩の還元反応は、還元剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。還元剤としては、トリフェニルホスフィン等のホスフィン類等を好適に用いることができる。また溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、水等又はそれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～100°C、とりわけ室温～60°Cで好適に進行する。

【0051】なお、R<sup>1</sup>がアジド基である原料化合物は、化合物〔I I〕とナトリウムアジドとを常法により反応させて製造することができる。

【0052】〔D法〕：R<sup>1</sup>がシアノ基である化合物又はその塩とアジ化トリプチルスズとの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド等又はそれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、室温～150°C、とりわけ50～120°Cで好適に進行する。

【0053】なお、R<sup>1</sup>がシアノ基である原料化合物は、化合物〔I I〕とシアノ化カリウムとを常法により反応させて製造することができる。

【0054】本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕は、上記の如くして得られる化合物を他の化合物へ相互変換することによっても製造することができる。このような化合物間の相互変換反応としては、その化合物が有する置換基の種類に応じ、適宜選択すればよいが、例えば次の(a)～(d)法の如く実施することができる。

【0055】(a)法：R<sup>1</sup>がカルボキシ低級アルキルチオ基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>が低級アルコキシカルボニルー低級アルキルチオ基である化合物をビストリプチルスズオキシドで処理後、加水分解させることにより製造することができる。本反応は、60～120°Cで好適に進行する。

【0056】(b)法：R<sup>1</sup>がヒドロキシル基で置換された低級アルコキシ基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>が保護されたヒドロキシル基（例えば、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基等）で置換された低級アルコキシ基である化合物を脱保護剤の存在下、反応させることにより製造することができる。脱保護剤としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素-ビリジン等を好適に用いることができる。本反応は、0°C～室温で好適に進行する。

【0057】(c)法：R<sup>1</sup>がヒドロキシ低級アルキル基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>が保護されたヒドロキシル基（例えば、メトキシメチルオキシ基等）で置換された低級アルキル基である化合物を酸で処理することにより製造することができる。

【0058】酸としては、トリフルオロ酢酸、p-トル

エンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸等を好適に用いることができる。本反応は、0°C～室温で好適に進行する。

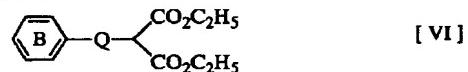
【0059】(d)法：R<sup>1</sup>がヒドロキシ低級アルキル基で置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、対応のR<sup>1</sup>が保護されたヒドロキシ低級アルキル基（例えば、テトラヒドロピラニルオキシ基等）で置換されたアミノ基である化合物を酸で処理することにより製造することができる。酸としては、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等を好適に用いることができる。本反応は、0°C～室温で好適に進行する。

【0060】上記(a)～(d)に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えばジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水又はそれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

【0061】なお、本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕の原料化合物〔I I〕は、例えば特公昭52-7054号記載の方法に準じて製造することができる。即ち、X<sup>1</sup>がメチルスルホニル基である化合物〔I I〕は、まず、一般式〔VI〕

【0062】

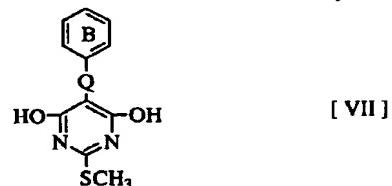
【化7】



【0063】(但し、環B及びQは前記と同一意味を有する。)で示される化合物を、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド等）、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等の存在下、チオ尿素と反応させた後に、ヨウ化メチルと反応させて、一般式〔VII〕

【0064】

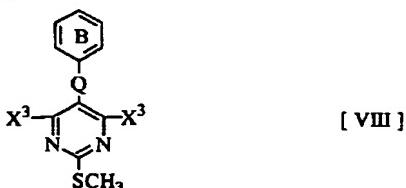
【化8】



【0065】(但し、環B及びQは前記と同一意味を有する。)で示される化合物とする。次いで生成物のヒドロキシル基をハログン化剤（オキシ塩化リン等）で処理して反応性残基に変換させて一般式〔VIII〕

【0066】

【化9】



【0067】(但し、X<sup>3</sup>は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とする。得られた化合物〔VIII〕を一般式〔IX〕

【0068】

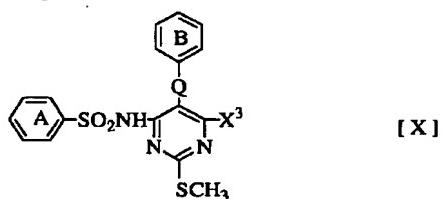
【化10】



【0069】(但し、環Aは前記と同一意味を有する。)で示される化合物と脱酸剤(水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等)の存在下に反応させて一般式〔X〕

【0070】

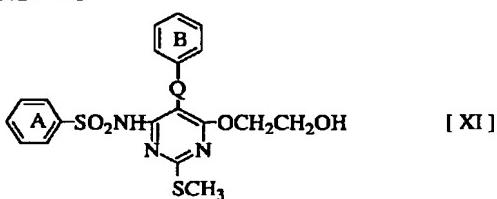
【化11】



【0071】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、得られた化合物〔X〕をエチレングリコールと脱酸剤(水素化ナトリウム、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属等)の存在下に反応させて一般式〔XI〕

【0072】

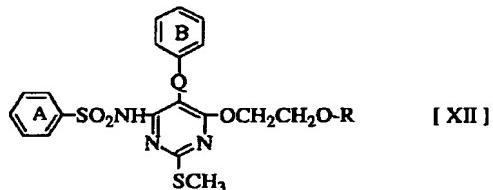
【化12】



【0073】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、さらに得られた化合物〔XI〕を化合物〔V〕と脱酸剤(水素化ナトリウム、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属等)の存在下に反応させて一般式〔XII〕

【0074】

【化13】

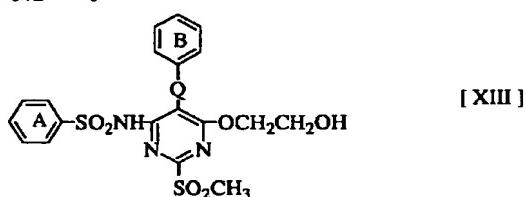


【0075】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、得られた化合物〔XI〕を酸化剤(m-クロロ過安息香酸等)で処理させることにより製造できる。

【0076】一方、R<sup>1</sup>がメチルチオ基である原料化合物〔IV〕は、例えば化合物〔XI〕を酸化剤(m-クロロ過安息香酸等)で酸化して、一般式〔XIII〕

【0077】

【化14】



【0078】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、得られた化合物〔XI〕のヒドロキシル基をテトラヒドロビラニル基等の保護基で保護させた後に、化合物〔III〕と脱酸剤(水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等)の存在下又は非存在下に反応させて、反応後に保護基を脱保護させて製造することができる。

【0079】なお、本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体〔I〕において、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又は低級アルキルアミノ基は、炭素数1~6、とりわけ1~4のものがあげられる。また低級アルコキシカルボニル基は、炭素数2~7、とりわけ2~5のものがあげられる。さらにハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素があげられる。

【0080】実験例1

〔ブタ大動脈膜標本におけるエンドセリン結合阻害作用〕内皮細胞を剥離したブタ大動脈を10倍量の20%ショ糖含有10 mM MOPS緩衝液(pH 7.4)中でポリトロン・ホモジエナイザーを用いてホモジエナイズした。得られたホモジエネートを冷却下、1000×gにて15分間遠心し、得られた上清をさらに冷却下、9000×gにて45分間遠心した。沈殿を5 mM HEPES/Tris緩衝液に再懸濁させ約6 mg/m<sup>l</sup>になるように膜標本を調製した。膜標本は-80°Cで凍結保存し、使用時に融解、希釈して用いた。

【0081】上記方法により調製した膜標本(2 mg/

m l ) 50 μl、120 pM  $^{125}\text{I}$ -エンドセリン-1 (アムシャムジャパンー社製、比活性 : 74 TB q/mmol) 50 μl 及び検体 50 μl を混和し、50 mM Tris/HCl 緩衝液 (pH 7.4 : 0.1% 牛血清アルブミン、0.1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、1 μM ベプチダチナ A、2 μM ロイペプチナ、1 mM 1,10-フェナントロリン及び 1 mM EDTA を含む) 150 μl 中、25°Cで 2 時間インキュベートした。氷冷した 5 mM HEPES/Tris 緩衝液 (pH 7.4 : 0.1% 牛血清アルブミン含有) を添加することにより反応を停止させ、セルハーベスター

-(24R、プランデール社製) を用いてグラスフィルター (GF/B、ワットマン社製) にて沪過した。フィルター上の放射活性をガンマカウンター (ARC-360、アロカ) を用いて測定した。特異的結合は、全結合から  $2 \times 10^{-7}$  M エンドセリン-1 (ペプチド研製) 存在下の結合を差し引くことにより算出した。結果は濃度阻害曲線より特異的結合の 50% を抑制するのに必要な濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) として下記第 1 表に表した。

【0082】

【表1】

第1表

| 検体化合物 (注1) | $\text{IC}_{50}$ (M)  |
|------------|-----------------------|
| 製造例 1      | $5.3 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 2      | $7.1 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 4      | $2.5 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 5      | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 6      | $4.6 \times 10^{-11}$ |
| 製造例 7      | $1.7 \times 10^{-10}$ |
| 製造例 8      | $4.6 \times 10^{-10}$ |
| 製造例 10     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 15     | $1.0 \times 10^{-8}$  |
| 製造例 16     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 17     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 18     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 19     | $2.4 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 20     | $2.2 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 25     | $2.0 \times 10^{-10}$ |
| 製造例 27     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |
| 製造例 28     | $3.4 \times 10^{-12}$ |
| 製造例 29     | $>1.0 \times 10^{-8}$ |

(注1) : 後記製造例で得た生成物を検体化合物として実験に供した (以下、同様)。

【0083】以下に製造例を掲載して、本発明の有効成分を更に詳細に説明するが、これにより本発明を限定するものではない。

#### 【0084】製造例 1

N-[6-[2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルヒドロピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド 500 mg, エタノールアミン 172 mg のジメチルアセトアミド 4 ml 溶液を 110-120°C にて 20 時間加熱攪拌する。

冷後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ

チルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、N-[6-[2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド 57 mg を粉末として得る (第 2 表に記載)。

I R (Nujol) : 3400, 3190 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0085】製造例 2~14

対応原料化合物を製造例1と同様に処理して下記第2及  
び3表記載化合物を得る。

【0086】  
【表2】

第2表

| 製<br>造<br>例<br>番<br>号 |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
|                       | -R <sup>1</sup> | 物理恒数等   |
| 1                     |                 | 粉末<br>ESI - MS (m/z) : 691 (MH <sup>+</sup> )         |
| 2                     |                 | 粉末<br>ESI - MS (m/z) : 708, 706 (MH <sup>+</sup> )    |
| 3                     |                 | 粉末<br>ESI - MS (m/z) : 748, 746 ((M-H) <sup>+</sup> ) |
| 4                     |                 | m.p. : 96.5-100 °C                                    |
| 5                     |                 | 粉末<br>ESI - MS (m/z) : 705, 703 (MH <sup>+</sup> )    |
| 6                     |                 | m.p. : 137-140 °C                                     |
| 7                     |                 | m.p. : 68-70 °C                                       |
| 8                     |                 | m.p. : 108-110 °C                                     |

【0087】

【表3】

第3表

| 製造例番号 |                 |                   |
|-------|-----------------|-------------------|
|       | -R <sup>1</sup> | 物理恒数等             |
| 9     |                 | m.p. : 49-53 °C   |
| 10    |                 | m.p. : 128-133 °C |
| 11    |                 | —                 |
| 12    |                 | —                 |
| 13    |                 | —                 |
| 14    |                 | —                 |

## 【0088】製造例15

製造例3で得られた目的物239mg、ビストリプチルスズオキシド570mg及びトルエン4mlの混液を90°Cで2日間反応させる。冷後、反応液を酢酸エチルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出浴媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製し、更にn-ヘキサン処理して、3-[6-[2-(5-プロモピリミジン

-2-イルオキシ)エトキシ]-4-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニアミド)-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-2-イルチオ)プロピオン酸125mgを粉末として得る（第4表に記載）。

IR (Nujol) : 3390, 1730, 1710, 1590, 1560, 1495 cm<sup>-1</sup>。

## 【0089】

【表4】

第4表

| 製造例番号 |                 |  |
|-------|-----------------|--|
|       | -R <sup>1</sup> | 物理恒数等  |
| 15    |                 | 粉末<br>ESI-MS (m/z) : 734, 732 (MH <sup>+</sup> ) |

## 【0090】製造例16

(1) 4-tert-ブチル-N-[5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニル-6-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホニアミド（参考例2-(2)の目的物）200mg、2-(ジメチルアミ

ノ)エチルアミン138.8mg及びジメチルスルホキシド1mlの混液を100°Cで15時間、更に120°Cで5時間反応させる。塩化アンモニウムにて処理後酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開浴媒；クロロホルム：メタノール=

10:1)で精製して、4-tert-ブチル-N-[2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-6-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド99.7mgを結晶として得る。

m.p. : 82-86°C.

【0091】(2)本品70.6mgのメタノール1mL溶液に、p-トルエンスルホン酸12.6mgを加え、室温にて5時間反応させる。炭酸水素ナトリウム5.5mgを加えクロロホルムにて抽出する。洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=1:2)で精製して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド46.3mgを結晶として得る。

m.p. : 102.5-106°C.

【0092】(3)本品37.3mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に、水素化ナトリウム(60%分散型)4mgを加え、次いで5-ブロモ-2-クロロピリミジン52mgを加え、室温にて1時間攪拌する。反応液を塩化アンモニウムにて中和後、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=1:2)で精製して、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド24.6mgを結晶として得る(第5表に記載)。

製造例17~24

対応原料化合物を製造例16と同様に処理して、下記第5表記載化合物を得る。

【0093】

【表5】

第5表

| 製造<br>例<br>番<br>号 |                 |                |                       |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------------|
|                   | -R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 物理恒数等                 |
| 16                |                 | Br             | m.p. : 129-132.5 °C   |
| 17                |                 | Br             | m.p. : 78-80 °C       |
| 18                |                 | Br             | m.p. : >300 °C        |
| 19                |                 | Br             | m.p. : 69.0-73.5 °C   |
| 20                |                 | OMe            | m.p. : 126.5-128.5 °C |
| 21                |                 | Br             | —                     |
| 22                |                 | Br             | —                     |
| 23                |                 | Br             | —                     |
| 24                |                 | Br             | —                     |

## 【0094】製造例25

(1) エチレングリコール2mlに水素化ナトリウム(60%分散型)125.8mgを加え、発泡終了後、4-tert-ブチル-N-[6-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド(参考例2-(2)の目的物)500mgを加え、室温にて18時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、4-tert-ブチル-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-6-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド440.5mgを無色カラメルとして得る。

ESI-MS (m/z) : 618 (MH<sup>+</sup>)

IR (Nujo1) : 3600-3050, 1570, 1460, 1340 cm<sup>-1</sup>.

【0095】(2) 本品425mg、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド208mg、4-ジメチルアミノピリジン3.42mg及びトリエチルアミン83.6mgの塩化メチレン3ml溶液を室温にて18時間攪拌する。クロロホルム希釈後、水洗、乾燥後、減圧留去する。残渣をメタノール5ml及びテトラヒドロフラン5mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸100mgを加え室温にて1時間攪拌する。炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1~1:1)で精製して、4-tert-ブチル-N-[2-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエトキシ)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド548mgを無色油状物として得る。

ESI-MS (m/z) : 772 (MH<sup>+</sup>)

IR (Neat) : 3600-3100, 1580, 1460, 1430, 1350 cm<sup>-1</sup>.

【0096】(3) 本品240.7mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ナトリウム(60%分散型)37.4mgを加え、室温にて15分間攪拌する。次いで、5-ブロモ-2-クロロビリミジン90.4mgを加え、室温にて2時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2)で精製して、N-[6-[2-(5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-tert-ブチルジフェニルシリ

ルオキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド132.4mgを無色油状物として得る。

ESI-MS (m/z) : 929 (MH<sup>+</sup>)。

【0097】(4) 本品82.9mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液0.09mlを加え、室温にて1時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をn-ヘキサンで処理して、N-[6-[2-(5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド49mgを結晶として得る(第6表に記載)。

## 【0098】製造例26

(1) メトキシメチルオキシメチルトリブチルスズ655mgのテトラヒドロフラン溶液6mlに1.63M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液1.09mlを-78°Cにて滴下する。同温にて4分攪拌後、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド(参考例2-(1)の目的物)200mgのテトラヒドロフラン溶液2mlを加え40分攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=100:1~50:1)で精製し、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メトキシメチルオキシメチル-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド111mgを無色カラメルとして得る。

ESI-MS (m/z) : 546 (MH<sup>+</sup>)

IR (Nujo1) : 3550-3400, 3200, 1580, 1500, 1480, 1430 cm<sup>-1</sup>.

【0099】(2) 本品80mgのテトラヒドロフラン2ml及びジメチルアセトアミド0.4mlの混液に水素化ナトリウム(60%分散型)18mgを加え、次いで5-ブロモ-2-クロロビリミジン42mgを加え、室温にて1時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=3:1)で精製して、N-[6-[2-(5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-メトキシメチルオキシメチル-5-(2-メ

トキシフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-tert-butylbenzenesulfonamide 91 mg を泡状物質として得る。 ESI-MS ( $m/z$ ) : 706, 704 ( $MH^+$ )。

【0100】(3) 本品8.5mgの塩化メチレン2ml溶液にトリフルオロ酢酸11mlを加え、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、更に酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、N-[6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-ヒドロキシメチル-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホニアミド2.6mgを結晶として得る(第6表に記載)。

### 【0101】製造例27

(1) N-[6-{2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホニアミド(参考例1-(6)の目的物)300mg、ナトリウムアジド92mg及びジメチルホルムアミド2mlの混液を80°Cにて1時間加熱攪拌する。冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-[2-アジド-6-{2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ}-5-(2-メトキシフェノ

[2-アジド-6-(2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ)-5-(2-メトキシフェノ

第6表

キシ) ピリミジン-4-イル] -4-tert-ブチル  
ベンゼンスルホンアミド 323. 3 mg を泡状物質とし  
て得る。

ESI-MS ( $m/z$ ) : 673 ( $MH^+$ )  
 IR (Nujo 1) : 3400-2800, 2140,  
 1680, 1600-1560, 1500, 1460  
 $\text{cm}^{-1}$ .

【0102】(2) 本品293.3mg、トリフェニルホスフィン127.1mg及びテトラヒドロフラン2mlを室温にて15分攪拌した。クロロホルムにて抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製して、トリフェニルホスフィン付加体317.5mgを得る。本品275mgのテトラヒドロフラン2ml溶液にp-トルエンスルホン酸17mgを加え、室温にて12時間攪拌する。重曹水で中和後、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:2)で精製して、N-[2-アミノ-6-(2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド121.6mgを結晶として得る(第6表に記載)。

[0103]

【表6】

| 製造<br>例<br>番<br>号 |           |                     |
|-------------------|-----------|---------------------|
|                   | -R¹       | 物理恒数等               |
| 25                | -O-CH₂-OH | m.p. : 73.5-77 °C   |
| 26                | -CH₂OH    | m.p. : 161-162 °C   |
| 27                | -NH₂      | m.p. : 197-198.5 °C |

### 【0104】製造例28

(1) N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド(参考例3-(6)の目的物)300mg及び2-アミノエタノール4mlの混液を120°Cにて

3時間加熱攪拌する。冷後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール=10:1）で精製し、更にイソプロピルエーテル-*n*-ヘキサンから結晶化して、N-[6-(2-ベンジルオキ

シエトキシ) -2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド260mgを結晶として得る。

m.p. : 124-126°C.

【0105】(2) 本品245mg及びジヒドロビラン0.1mlの塩化メチレン4ml溶液に10-カソファースルホン酸4mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を希重曹水で処理し、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:10~1:3)で精製して、N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-[2-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-5-(4-メチルフェニル)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド234mgをカラメルとして得る。

ESI-MS (m/z) : 675 (MH<sup>+</sup>)

IR (Nujo1) : 1460, 1380, 1080 cm<sup>-1</sup>.

【0106】(3) 本品220mg、パラジウム-炭素150mg、メタノール4ml及びテトラヒドロフラン2mlの混液を水素雰囲気下、1.5時間接触還元に付す。触媒を沪去し沪液を減圧留去する。残渣をn-ヘキサンから再結晶して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-[2-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-5-(4-メチルフェニル)ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド167mgを得る。

m.p. : 113-116°C.

【0107】(4) 本品154mg、テトラヒドロフラン5ml及びジメチルアセトアミド3mlの混液に水素化ナトリウム(6.0%分散型)63mgを加え5分間攪拌する。次いで、5-ブロモ-2-クロロビリミジン142mgを加え、室温にて19時間攪拌する。塩化アンモニウム水にて処理し、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製後、さらにn-ヘキサンから結晶化して、N-[6-[2-(5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-[2-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシ)エチルアミノ]-5-(4-メチルフェニル)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド141mgを得る。

m.p. : 65-69°C.

【0108】(5) 本品124mgのメタノール5ml及びテトラヒドロフラン1ml溶液に、10%塩酸水溶液2mlを加え、室温にて2時間反応させる。重炭酸ソーダで中和後酢酸エチルにて抽出する。抽出液を洗浄、

乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム：酢酸エチル=10:1~2:1)で精製し、更に塩化メチレン-イソプロピルエーテルから結晶化して、N-[6-(2-5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド91mgを結晶として得る(第7表に記載)。

【0109】製造例29

(1) 4-tert-ブチル-N-[5-(2-メトキシフェノキシ)-6-[2-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド(参考例2-(2)の目的物)500mg、シアノ化カリウム153mg及びジメチルホルムアミド5mlの混液を120°Cにて3時間加熱攪拌する。冷後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、4-tert-ブチル-N-[2-シアノ-6-[2-(テトラヒドロビラン-2-イルオキシ)エトキシ]-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド425mgを結晶として得る。

【0110】(2) 本品392mgのメタノール5ml溶液にp-トルエンスルホン酸13mgを加え、室温にて2時間反応させる。反応液を水で処理し、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブチル-N-[2-シアノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド294mgを泡状物質として得る。

【0111】(3) 本品266mg、テトラヒドロフラン3ml及びジメチルアセトアミド0.5mlの混液に水素化ナトリウム(6.0%分散型)54mgを加え10分間攪拌する。次いで、5-ブロモ-2-クロロビリミジン131mgを加え、室温にて1時間攪拌する。塩化アンモニウム水にて処理した後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製後、さらに酢酸エチル-n-ヘキサンで処理して、N-[6-[2-(5-ブロモビリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-2-シアノ-5-(2-メトキシフェノキシ)ビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド206mgを粉末として得る。

【0112】(4) 本品188mg、アジ化トリブチルスズ182mg及びトルエン3mlの混液を23時間加熱還流する。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム：メタノ

ール=40:1~10:1)で精製して、N-(6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(5-テトラゾリル)ピリミジン-4-イル}-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド68mgを粉末として

得る(第7表に記載)。

IR (Nujol) : 3350, 3190, 1570, 1460 cm<sup>-1</sup>.

【0113】

【表7】

第7表

| 製造<br>例<br>番<br>号 |                        |     |      |   |
|-------------------|------------------------|-----|------|---|
|                   | -R <sup>1</sup>        | 環B  | Q    | 物理恒数等   |
| 28                | -NH-CH <sub>2</sub> OH | Me- | 単結合手 | m.p. : 163-164 °C                               |
| 29                |                        |     | O    | 粉末<br>ESI-MS (m/z) : 698,696 (MH <sup>+</sup> ) |

【0114】参考例1

(1) (2-メトキシフェノキシ)マロン酸ジエチル1.0g及びチオ尿素4.04gのメタノール100ml溶液に氷冷攪拌下、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液17.07gを30分間要して滴下し、室温で終夜攪拌する。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣を水200mlを加え、さらにヨウ化メチル3.30mlを加える。室温にて3時間反応後、反応液に10%塩酸水溶液を加え酸性にする。析出する結晶を沪取後、水洗、乾燥して、4,6-ジヒドロキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン8.90gを得る。m.p. : 206-210°C。

【0115】(2) 本品3.00g、ジエチルアニリン5ml及びオキシ塩化リン15mlの混合物を2時間加熱還流する。反応後オキシ塩化リンを減圧留去し、氷水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサンから結晶化して、4,6-ジクロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン2.67gを得る。

m.p. : 148-149.5°C.

【0116】(3) 本品1.0gのジメチルスルホキシド10ml溶液に、4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド705mg及び炭酸カリウム1.31gを加え70°Cで2時間攪拌する。冷後、反応混合物を氷水処理し、10%塩酸水にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製後、さらに、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド6.42gを得る。

キシ)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド1.14gを結晶として得る。

m.p. : 123-124°C.

【0117】(4) エチレングリコール11mlに水素化ナトリウム(60%分散型)441mgを加え、発泡終了後、本品1.09gを加える。80°Cにて1時間、更に、100°Cにて3時間加熱する。冷後、反応混合物を冷却下、希塩酸にて希釈し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド866mgを得る。

m.p. : 139-140.5°C.

【0118】(5) 本品15.0gのテトラヒドロフラン150ml及びジメチルアセトアミド15mlの混液に水素化ナトリウム(60%分散型)3.46gを少しづつ加え、10分間攪拌する。次いで、5-ブロモ-2-クロロピリミジン8.36gを加え、室温にて1時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、塩化アンモニウムを加えた後、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して、N-(6-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ]-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン-4-イル)-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド16.42gを得る。

m.p. : 117-121°C.

【0119】(6) 本品16.24gのクロロホルム1

60m1懸濁液にm-クロロ過安息香酸(85.4%純度)10.67gを氷冷下加え、0°Cにて1時間、さらに室温にて2時間反応させる。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム層を分取する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=20:1~3:1)で精製して、N-[6-(2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)エトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド13.45gをカラメルとして得る。

FAB-MS (m/z) : 710, 708 (M<sup>+</sup>)

IR (Nujol) : 3170 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0120】参考例2

(1) 参考例1-(4)で得られる4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド12.46gを参考例1-(6)と同様にm-クロロ過安息香酸10.66gで酸化して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド11.10gを無色カラメルとして得る。

FAB-MS (m/z) : 552 (M<sup>+</sup>)。

【0121】(2) 本品1.00g及びジヒドロビラン350.8mgの塩化メチレン20m1溶液に10-カンファースルホン酸21mgを加え、室温にて2時間攪拌する。反応液を希重曹水で処理し、クロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、減圧留去する。残渣を塩化メチレン-酢酸エチルから再結晶して、4-tert-ブチル-N-[6-(2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド790mgを結晶として得る。

m. p. : 225-227.5°C.

#### 【0122】参考例3

(1) チオ尿素13.69gのメタノール150m1溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液34.70gを60°Cにて加え、更に(4-メチルフェニル)マロン酸ジエチル32.62gを同温にて加え、反応液を8時間加熱還流する。冷後、反応液に水を加え、氷冷下塩酸にて酸性(pH=1)とする。析出する結晶を沪取し、残渣を洗浄、乾燥して、4,6-ジヒドロキシ-2-メルカブト-5-(4-メチルフェニル)ピリミジン12.53gを結晶として得る。 m. p. : 290-292°C (分解)。

【0123】(2) 本品12.5g、炭酸カリウム7.37gのジメチルスルホキシド65m1混液にヨウ化メチル3.32m1を室温にて10分を要して滴下する。その後室温にて2時間反応させる。反応液に水を加え、氷冷下、塩酸にて酸性とする。析出する結晶を沪取し、残渣を洗浄、乾燥して、4,6-ジヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルチオピリミジン10.56gを結晶として得る。 m. p. : 226°C~(分解)。

【0124】(3) 本品10.56gを参考例1-(2)と同様に処理して、4,6-ジクロロ-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルチオピリミジン6.45gを結晶として得る。

m. p. : 74.0-78.0°C.

【0125】(4) 本品6.45g及び4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミドを参考例1-(3)と同様に処理して、4-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド7.31gを結晶として得る。

m. p. : 178-182°C.

【0126】(5) 水素化ナトリウム(60%分散型)1.21gのテトラヒドロフラン60m1懸濁液に2-ベンジルオキシエタノール2.58m1を10分間を要して滴下し、その後10分室温にて攪拌する。反応液へ本品15.2gを加え、50°Cにて4時間加熱攪拌する。冷後、氷冷塩酸水に反応液を注ぎ酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル=30:1~10:1)で精製後、n-ヘキサンから結晶化して、N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルチオピリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド2.12gを得る。

m. p. : 115-116°C.

【0127】(6) 本品2.10gを参考例1-(6)と同様にm-クロロ過安息香酸1.84gで酸化して、N-[6-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-(4-メチルフェニル)-2-メチルスルホニルビリミジン-4-イル]-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド2.15gを結晶として得る。

m. p. : 129-130°C.

#### 【0128】

**【発明の効果】**本発明の有効成分であるベンゼンスルホンアミド誘導体(I)又はその薬理的に許容し得る塩は水溶性が高く、さらに優れたエンドセリン拮抗作用を有することから、エンドセリン活性に関連する疾患、例えば、高血圧症、肺性高血圧症、腎性高血圧症、レイノーブ、気管支喘息、胃潰瘍、炎症性腸疾患(クローン病)、ショック、発癌、血管形成術後の再狭窄、臓器移

植後の臓器機能不全、糖尿病、血栓症、動脈硬化症、心不全、急性腎不全、糸球体腎炎、サイクロスボリン誘発腎毒性、心筋梗塞、狭心症、不整脈、縲内症、片頭痛、脳血管挙縮及び脳梗塞等の予防又は治療薬として有用で

ある。また本発明の有効成分であるベンゼンスルホニアミド誘導体〔I〕は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。

フロントページの続き

|                           |       |                |       |
|---------------------------|-------|----------------|-------|
| (51) Int.C1. <sup>6</sup> | 識別記号  | F I            |       |
| A 6 1 K 31/505            | A C B | A 6 1 K 31/505 | A C B |
|                           | A C D |                | A C D |
|                           | A C L |                | A C L |
|                           | A C V |                | A C V |
|                           | A D P |                | A D P |
|                           | A D U |                | A D U |
|                           | A G Z |                | A G Z |
| // C 0 7 D 239/46         |       | C 0 7 D 239/46 |       |
| 239/52                    |       | 239/52         |       |
| 401/14                    | 2 3 9 | 401/14         | 2 3 9 |
| 403/14                    | 2 3 9 | 403/14         | 2 3 9 |

(72)発明者 河野 理夏子  
埼玉県大宮市桜木町4丁目180番地1号  
藤和シティコープ大宮桜木町401